

ネコ下口唇の副交感神経性および逆伝導性血管拡張反応における一酸化窒素(NO)の関与

著者	鈴木 広隆
号	26
学位授与番号	159
URL	http://hdl.handle.net/10097/36340

氏 名 (本籍)	^{すず} 鈴 ^き 木 ^{ひろ} 広 ^{たか} 隆
学 位 の 種 類	博 士 (歯 学)
学 位 記 番 号	歯 第 1 5 9 号
学位授与年月日	平 成 1 2 年 1 2 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	平 成 7 年 3 月 2 4 日 東 北 大 学 歯 学 部 卒 業
学位論文題目	ネコ下口唇の副交感神経性および逆伝導性血管拡張反応における一酸化窒素 (NO) の関与

(主査)

論文審査委員

教授 岩 月 尚 文

教授 刈 田 啓史郎

教授 笹 野 高 嗣

論文内容要旨

顎口腔領域の末梢血管は収縮が交感神経、拡張が副交感神経および感覚神経によって調節されていることはこれまでに報告されている。この血管拡張に NO が関与している事は以前から知られているが、顎顔面領域の副交感神経性および逆伝導性血管拡張反応に対する役割には様々な報告がある。そこで本研究ではネコ下口唇における副交感神経性および逆伝導性血管拡張反応への NO の関与を知るための実験を行った。

ネコをケタミン筋注にて入眠後、ウレタンと α クロラロースにて麻酔導入、気管内挿管し、パシクロニウムにて筋弛緩を得、人工呼吸下で麻酔管理した。全例、頸部にて両側迷走神経と上顎部交感神経幹を切断した。片側の舌神経 (LN) を中枢性に、反対側の下歯槽神経 (IAN) を末梢性に電気刺激し、レーザードップラー血流計で下口唇の血流 (LBF) 変化を測定した。薬剤投与による非刺激時の下口唇血流量 (BLBFL) の変化は、薬剤投与前の神経刺激による LBF 増加量に対する割合を算出した。血圧は大腿動脈カテーテルにて測定した。薬剤は NO 阻害剤である L-NAME および D-NAME 30mg/kg と NO の基質である L-arginine 300mg/kg を静注した。

L-NAME 投与により、LN と IAN 刺激により誘発された LBF 増加は、薬剤投与前のそれぞれ $52.6 \pm 6.7\%$ 、 $47.3 \pm 6.7\%$ へと有意に減少したが、両減少の程度間に有意差は認められなかった。D-NAME は無効であった。LN, IAN 刺激による LBF は、L-arginine 投与により投与前のそれぞれ $150.6 \pm 10.0\%$ 、 $202.8 \pm 45.0\%$ と増加した。L-arginine 前投与に対する L-NAME の影響を見ると、LN と IAN 刺激による LBF 増加を L-NAME が減少する割合は、L-arginine 投与の有無の影響を受けず同程度であり (LN : 投与 47.1% 非投与 37.1% 、IAN : 投与 52.7% 非投与 50.6%) 従って L-arginine による前処理は L-NAME の効果を阻害しなかった。これらの薬剤の BLBFL と血圧への影響は、L-NAME 投与により BLBFL は減少 ($-15.4 \pm 4.5\%$) 血圧は上昇 ($+20.5 \pm 8.5\text{mmHg}$)、これとは対照的に L-arginine 投与では BLBFL は増加 ($17.3 \pm 4.2\%$)、血圧は低下した ($-14.9 \pm 5.1\text{mmHg}$)。D-NAME は BLBFL にも血圧にも無効であった。血圧の変化と BLBFL の変化には逆相関関係が認められた。

LN 刺激による下口唇の血管拡張反応は体性—副交感神経反射による副交感神経性血管拡張反応であり、IAN 誘発性の血管拡張反応は逆伝導性機序によるものである。これらの血管拡張反応は L-NAME 投与により抑制されるが、D-NAME は無効であったことから立体選択性があることがわかった。また、L-arginine は L-NAME の抑制効果を減弱しなかった。LN と IAN 刺激による血管拡張反応に対する NO の作用に差が認められなかったことから、副交感神経性および逆伝導性血管拡張経路において NO は共通の作用部位を有することが推測できた。

審 査 結 果 要 旨

口唇の血管を拡張し血流を増加させる事が知られている，体性—副交感神経性反射血管拡張反応，並びに知覚神経を逆行性に刺激したときに生ずる逆伝導性血管拡張反応の機序を解明するために，NO（一酸化窒素）の関与につき検討した論文である。

NO は内皮由来性血管弛緩因子（EDRF）として知られるガスで，arginine を基質とし NO 合成酵素（eNOS or iNOS）により産生され，血管平滑筋へ直接作用すると共に，神経伝達物質の一つではないかとされている。そこで本研究では，L-arginine と NO 合成酵素阻害薬（NOSI）である N-nitro-L-arginine methyl ester（L-NAME）を用い，切断舌神経中枢側の電気刺激による体性—副交感神経反射性血管拡張反応と切断下歯槽神経末梢側の電気刺激による逆伝導性血管拡張反応への影響を下唇血流の変化で検討している。ウレタン—クロラロース麻酔下のネコを，予め頸部に於いて迷走神経と交感神経を切断し，中枢性自律神経調節から独立させておく。

L-arginine 投与下で反射性，並びに逆伝導性血流増加反応は共に非投与下の増加に対しそれぞれさらに150%と203%と増加が亢進した。一方，L-NAME 投与下では非投与下の増加のそれぞれ47%（反射性）と53%（逆伝導性）へと増加が抑制された。L-arginine 投与下で L-NAME を投与すると，L-arginine 投与下での反射性では36%，逆伝導性では51%へと減少した。なお非電気刺激下の口唇基調血流は，L-arginine 投与で17%増加し血圧は15%低下し，L-NAME 投与で15%減少し血圧は21%上昇した。

以上より著者は，口唇における体性—副交感神経反射性及び逆伝導性血管拡張反応には NO が強く関わっており，かつその関わり方は両拡張反応とも類似していること，しかも NO のこの反応は体循環の血圧の変化による2次的なものでない口唇血管系への直接作用であると結論している。NO の作用部位の詳細等についてはさらなる研究が必要であるとしている。

この論文は，口腔内血流調節に関し新たな知見を加えると共に，臨床に於いても，NO を介しての血管拡張薬が多数存在し，種々のクリティカルな病態に於いて NO 関与が指摘されている等から，重要な意味を有することと思われる。従って，本論文は歯学博士論文に値するものと考えられる。